

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
 Direktor: Professor Dr. med. W. Wachsmuth

UNTERSUCHUNGEN ZUM STOFFWECHSEL DES
 EXPERIMENTELLEN ILEUS

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

LANE MEDICAL LIBRARY
 STANFORD UNIVERSITY
 300 PASTEUR DRIVE
 PALO ALTO, CALIF.

Julius - Maximilian - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Liselotte Neubauer

aus Joslowitz/Südmähren

Würzburg 1965

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. W. Wachsmuth

UNTERSUCHUNGEN ZUM STOFFWECHSEL DES
EXPERIMENTELLEN ILEUS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilian - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Liselotte Neubauer

aus Joslowitz/Südmähren

Würzburg 1965

Referent: Professor Dr. med. Th. H o c k e r t s

Korreferent: Professor Dr. med. W. W a c h s m u t h

Tag der Promotion: 4. 3. 66

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der

Universität Würzburg

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

=====

A M P	=	Adenosin-5-monophosphat
A D P	=	Adenosin-5-diphosphat
A T P	=	Adenosin-5-triphosphat
B T S	=	Brenztraubensäure
D P N	=	Diphosphopyridinnucleotid (oxydiert)
D P N H	=	Diphosphopyridinnucleotid (reduziert)
G l u	=	Glukose
H K	=	Hexokinase
K C l	=	Kaliumchlorid
L D H	=	Lactatdehydrogenase
M g C l ₂	=	Magnesiumchlorid
M g S O ₄	=	Magnesiumsulfat
M K	=	Myokinase
P E P	=	Phosphoenol-pyruvat
P K	=	Pyruvat-Kinase
T P N	=	Triphosphopyridinnucleotid
T R A P	=	Triäthanolamin-Puffer
Z F	=	Zwischenferment



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0055

Untersuchungen zum Stoffwechsel des experimentellen Ileus

In zahlreichen Untersuchungen ist in den vergangenen Jahren zum Problem "Pathophysiologie des Ileus" Stellung genommen worden. Die Ergebnisse geben uns einen guten Einblick in Einzelprobleme, sie lassen jedoch die Frage nach dem Ileus-tod völlig offen. Die Bearbeitung dieser Fragestellung wird auch noch dadurch erschwert, daß offensichtlich ein Unterschied im pathogenetischen Weg besteht, je nach Lokalisation der Darmunwegsamkeit.

Für das voll ausgebildete Krankheitsbild Ileus, welches durch allgemeine Intoxikation und periphere Gefäßinsuffizienz (W O L L H E I M) charakterisiert ist, sind Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolytstoffwechsels mitverantwortlich, aber nicht ausschließlich (W A C H S M U T H). Die Bedeutung des Wasserhaushaltes bzw. -verlustes als potenzierender Faktor der Ileuskrankheit (W A C H S M U T H) ist heute jedoch unbestritten. Den ersten Beitrag hierzu lieferte H A R T W E L L und H O U G U E T (1912), die fanden, daß Hunde mit experi-

mentellem Darmverschluß dann am Leben bleiben, wenn ihnen Kochsalzlösung zugeführt wird. Sicher ist beim hohen Duodenalverschluß der Verlust an Chlor und Natrium und damit korrelierter Wasserverlust von Bedeutung, da der Organismus nicht über einen Mechanismus verfügt, gerade die Natriumionen zu ersetzen. Die Menge der Körperflüssigkeit hängt bekanntlich von ihrem Ionengehalt ab, und somit ist ein Ionendefizit mit einer Eindickung des Blutplasmas und der Interzellularflüssigkeit vergesellschaftet. Infolge Ionenverlust, Hämokonzentration und Kreislaufinsuffizienz kommt es dann zu einem Versagen der Nieren mit Reststickstoffretention.

Diese Veränderungen jedoch sind beim tiefen Dünndarmverschluß nur gering oder überhaupt nicht vorhanden, Kochsalzinfusionen also dann ohne therapeutischen Effekt. Allein aus dieser Beobachtung geht hervor, daß der Ileustod nicht durch eine Noxe verursacht ist, sondern daß sehr wahrscheinlich eine Summe von Faktoren sich zum eigentlichen Ileustod potenzieren müssen. Die beim hohen Dünndarmileus beobachteten Wasser- und Elektrolytverluste mit konsekutiver Niereninsuffizienz sind sicherlich nicht die einzigen Ursachen. Bereits B O T T I N

weist darauf hin, daß in vielen Versuchen der Tod auch ohne Mineralverlust und ohne Erbrechen eintritt.

Im Prinzip werden heute drei Mechanismen verantwortlich gemacht:

1. Eine bakterielle Intoxikation
2. Eine Distension prästenotischer Darmabschnitte
(W A N G E N S T E E N) und hierdurch verursachter sekundärer Schock
3. Ein primärer Schock, der möglicherweise über visceroviscerale Reflexe abläuft.

Alle diese Noxen sind am Krankheitsgeschehen mitbeteiligt. Zu überlegen ist jedoch, ob nicht noch andere Faktoren auslösend beteiligt sind. Der Darminhalt selbst hat keine toxische Wirkung, so auch nicht Indol oder Phenol (B I E B L und N I C O L A I). Auch Transfusionsversuche von Mesenterialvenenblut aus dem Ileusdarm zeigen nur dann das typische Intoxikationsbild, wenn die Blutmenge des Empfängertieres vorher reduziert wurde (B O T T I N). Gerade diese Befunde sprechen dafür, daß mit ihrer Reduzierung und konsekutiver Abnahme der Leberdurchblutung die Detoxikationskapazität

dieses Organs herabgesetzt wird und so eine allgemeine Überflutung mit den in die Zirkulation eintretenden Giften ermöglicht wird.

In der Überdehnung prästenotischer Darmabschnitte mit reflexbedingter Mehrsekretion und ungenügender Resorption (E n - D E R L E N und H O T Z) sieht W A N G E N S T E E N die eigentliche Ursache für die Stoffwechselentgleisung. Darüber hinaus sollten auch Zirkulationsänderungen mit ischämischen Nekrosen empfindlicher Darmabschnitte diskutiert werden.

Zweifel an der Überdehnung des Darmes oder Bakterienendotoxinen als wesentliches pathogenetisches Moment werden von R E I F F E R S C H E I D erhoben. Er glaubt auf Grund seiner Befunde, daß im Moment der Okklusion ein Schockreflex von der Verschlußstelle aus in Gang gesetzt wird, der einen generalisierten Sympathicotonus mit Kalium - Natriumverlust der Zelle, Cholinesteraseanstieg sowie Atonie des Magendarmkanals zur Folge hat. Eine Bestätigung seiner Vorstellung sieht er in schweren morphologischen Veränderungen des Zwischenhirnkerngebietes, des Nukleus supraopticus und supraventricularis.

Veränderungen an darmfernen Organen waren bereits vorher beschrieben worden. So finden L A N G E und S P E C H T einen Verlust an Glykogen der Leber und Muskulatur und A L B E R T I eine Reduktion des Adrenalingehaltes der Nebennieren.

Im Rahmen dieser Arbeit soll über Untersuchungsergebnisse berichtet werden, die bei Tieren nach experimentellem Ileus gewonnen wurden. Zur Untersuchung kamen Änderungen verschiedener Substrate des Kohlenhydratstoffwechsels sowie energiereicher Verbindungen im Blut der V. portae. Diese Untersuchungen wurden laufend durchgeführt und es wurde zudem versucht, Korrelationen der Konzentrationsänderungen mit dem Grad der Distension des Darmes aufzuzeigen. Darüberhinaus wurden Untersuchungen angestellt, um Substratkonzentrationen der Leber und Nieren auf dem Höhepunkt des klinischen Ileus zu erfassen.

Die Bestimmung der Adeninnucleotide im Blut sind insofern sinnvoll, da Untersuchungen über den Erythrozytenstoffwechsel noch nicht vorliegen. Die während des schweren Ileus

häufig zu beobachtende Aggregierung von Thrombo- Erythro-
zyten wird neuerdings durch Änderungen der freien ADP -
Konzentration gedeutet. (B o R N)

M e t h o d i k

Die Ergebnisse blutchemischer Änderungen beim experimentellen Darmverschluss sind an 38 Hunden verschiedener Größe, Rasse und Alter gewonnen worden. Eine Unterbrechung der Dünndarmkontinuität wurde durch verschiedene Verfahren erreicht, durch:

1. Einengen des Darmlumens mit einem Faszienstreifen
(3 x 1 cm aus der Bauchdeckenfaszie)
2. Occludieren mit einem Gummischlauch und
3. Durchtrennen des Darmes und Verschließen des
proximalen und distalen Stumpfes durch Tabaksbeutelnähte.

Bei den verschiedenen Verfahren zur Erzeugung eines experimentellen Ileus hat sich die Methode der Durchtrennung eines tiefen Ileusabschnittes und anschließender Verschluss mittels Tabaksbeutelnähten oral- und zökalwärts als einziges Vorgehen bewährt. Alle anderen geschilderten Verfahren, wie Vorziehen einer Darmschlinge und Strangulation oder Einengen des Darmes mittels Seidenfäden waren unzureichend, da entweder die Tiere vorzeitig an einer inneren Fistel oder an einer Peritonitis starben.

Narkose:

Der operative Eingriff wird in (Pentothal 200 mg / Succinyl 10 mg) Narkose durchgeführt. Nach der Injektion werden die Tiere intubiert und anschließend mit einem Gemisch aus Sauerstoff und Stickoxydul im Verhältnis 1 : 2, das einem Kreislaufnarkosegerät entnommen wurde, beatmet.

Operations- und Entnahmetechnik:

Die Bauchhöhle wird durch mediale Laparatomie eröffnet und der Dünndarm ca. 15 cm oberhalb der Valvula iliocoecalis mit einer der oben angeführten Methoden präpariert.

Zur Blutgewinnung wird ein Katheter von der V. lienalis über die V. mesenterica superior in die V. portae vorgeführt und endständig mit einem Stöpsel verschlossen. Der Tubus wird anschließend sucutan versenkt. Danach wird die A. femoralis sondiert und das äußere Ende in einer Hautfalte eingenäht. Durch schichtweisen Wundverschluß und sterilem Verband wird die Operation abgeschlossen.

Nach ca. 24 Stunden erfolgen die ersten Blutentnahmen und da-

nach im Abstand von 24 Stunden bis zum Exitus des Tieres. Es werden ca. 5 ml des Sondenvolumens verworfen, bevor die Blutprobe verwertet wird. Vor Verschließen des Katheters wird eine Heparinlösung 1 : 100 in den Katheter gespritzt, um eine Thrombosierung zu verhindern.

Kurz vor dem drohenden Exitus wird erneut in Narkose laparotomiert, um mit einer in flüssiger Luft vorgekühlten Aluminiumzange Gewebeproben aus Leber und Niere zu entnehmen.

Aufbereitung der Blut- und Gewebeproben

a) Blutproben

Zu 3,5 ml 8%iger Perchlorsäure wird 2,0 ml frisch entnommenes Blut gegeben und mit einem Glasstäbchen gemischt. Durch Differenzwägung wird anschließend das Gewicht des Blutes bestimmt. In einer Tiefkühlzentrifuge wird die enteiweisste Blutprobe im folgenden bei 3000 Touren pro Minute und 2° Celsius zentrifugiert, abdekantiert und der Rückstand nochmals mit 1,5 ml Perchlorsäure extrahiert und zentrifugiert. Dann werden die beiden vereinigten Überstände mit einer Kaliumcarbonatlösung durch automatische Titration auf einen pH von 6,8 eingestellt.

Durch erneutes Zentrifugieren und Dekantieren wird der Überstand vom Kaliumperchloratniederschlag getrennt und auf 10 ml Endvolumen aufgefüllt.

b) Gewebeproben

Die Leber- bzw. Nierenproben werden in einem Mörser unter flüssiger Luft fein zerrieben. Mit einem gekühlten Spatel werden dann portionsweise kleine Mengen des Pulvers in einen mit 4 ml 6%iger Perchlorsäure beschickten Potter-Elvehjem-Glashomogenisator überführt und sofort während des Auftauens bei niedriger Tourenzahl homogenisiert. Durch Differenzwägung wird das Gewicht des homogenisierten Muskelpulvers ermittelt. Nach dem Zentrifugieren im Homogenisatorglas wird der Überstand dekantiert, der Rückstand nochmals mit 2 ml Perchlorsäure extrahiert und zentrifugiert. Die vereinigten Überstände werden mit einer 2 m-Kaliumcarbonatlösung durch automatische Endpunkttitration auf einen pH von 6,8 eingestellt. Dann wird vom Kaliumperchlorat dekantiert, der Niederschlag mit 1 ml eiskaltem Aqua-dest. nachgewaschen, die Überstände vereinigt und auf 10 ml Endvolumen aufgefüllt.

A n a l y s e n m e t h o d e n :

Das Prinzip der Methoden und die Durchführung der Bestimmungen ist in TH. H O C K E R T S und L A M P R E C H T :

Die Medizinische 8, 289 (1957) beschrieben.

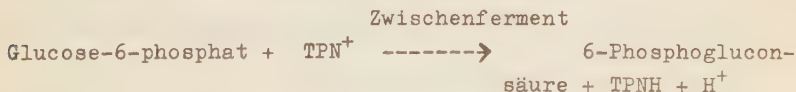
In den Leber- und Blutextrakten wurden die Nucleotide ATP, ADP, AMP sowie die Substrate Milchsäure und Brenztraubensäure mit Hilfe enzymatisch-spektrophotometrischer Methoden bestimmt.

ATP-Bestimmung:

Prinzip: entsprechend dem ATP-Gehalt des Extraktes wird ein Teil der im Überschuß zugesetzten Glukose mittels Hexokinase zu Glukose-6-Phosphat umgesetzt:



durch Vermittlung von Zwischenferment reagiert dann in der zweiten Stufe das entstandene Glu-6-P mit überschüssigem TPN^+ unter Bildung von 6-phosphogluconsäure und TPNH



Die Durch TPNH - Bildung bedingte Extinktionszunahme bei 366 μ ist ein Maß für die ursprünglich vorhandene ATP-Menge.

Lösungen:

TRA-Puffer: 3,72 g/200 ml → pH 7,6
MgCl₂-Lösung: 20,33 mg/ml
Glucose-Lösung: 5,4 mg/ml
TPN: 20 mg/ml
ZF : 0,3 mg/ml
HK : 1,0 mg/ml

Testzusammensetzung:

	1,5 ml Extrakt
	1,2 ml TRA-Puffer
	0,1 ml MgCl ₂ -Lösung
	0,1 ml TPN-Lösung
	0,01 ml ZF

+	0,06 ml Glucose-Lösung
+	0,02 ml HK

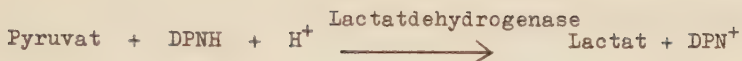
+	0,06 ml Glucose -Lösung
+	0,02 ml HK

ADP/AMP - Bestimmung

Prinzip: mittels Pyruvatkinase reagiert ADP mit überschüssi-
gem Phosphoenolpyruvat unter Bildung von ATP und Pyruvat:



Durch Zugabe von LDH wird dann das entstandene Pyruvat mit
DPNH zu Lactat und DPN⁺ umgesetzt:



Die durch DPNH-Abnahme bedingte Extinktionsabnahme bei 366 m μ ermöglicht die Berechnung des ADP-Gehaltes.

Durch Zugabe von Myokinase wird sodann AMP mit dem im Reaktionsgemisch vorhandenen ATP zu ADP umgesetzt:



Das entstandene ADP wird entsprechend den obigen Reaktionsgleichungen weiter umgesetzt unter erneuter DPNH-Abnahme.

Lösungen:

TRA-Puffer: 0,1 m , pH = 7,6

DPNH - Lösung : 4 mg / ml TRAP

Phosphoenolpyruvat-Lösung:

4,6 mg Phosphoenolpyruvat (tri-Cyclohexylammoniumsalz)	} in 1 ml H ₂ O lösen
+ 96,9 mg KCl	
+ 98,6 mg MgSO ₄ . 7 H ₂ O	

LDH

PK jeweils 1 mg/ml

MK

Testzusammensetzung:

2,0	ml	Extrakt
1,0	ml	TRA-Puffer
0,15	ml	Phosphoenolpyruvat-Lösung
0,10	ml	DPNH-Lösung
0,02	ml	LDH

0,02	ml	PK

0,02	ml	MK

Brenztraubensäurebestimmung

Prinzip: durch Zugabe von Lactatdehydrogenase wird die Brenztraubensäure mit überschüssigem DPNH zu Lactat und DPN^+ umgesetzt:

BTS	+	DPNH	+	H^+	<u>Lactatdehydrogenase</u>	Lactat	+	DPN^+
-----	---	------	---	--------------	----------------------------	--------	---	----------------

Die durch DPNH-Abnahme bedingte Extinktionsänderung bei 366 μ ist ein Maß für die anfangs vorliegende BTS-Menge.

Lösungen:

TRA-Puffer	:	0,1 m, pH = 7,6
DPNH-Lösung	:	6 mg/ml
LDH	:	1 mg/ml

Testzusammensetzung:

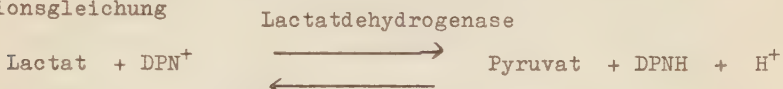
2,0 ml Extrakt
2,0 ml TRA-Puffer
0,05 ml DPNH-Lösung

0,01 ml LDH

L a c t a t b e s t i m m u n g :

(G. Gercken: Z. physiol. Chem. 320, 180 (1960))

Prinzip: die Bestimmung von Lactat erfolgte nach der Reaktionsgleichung



Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt praktisch vollständig auf Seiten des Lactats. Erst durch Abfangen des Pyruvats, durch Zugabe von Hydrazin sowie durch Abziehen von H^+ -Ionen durch Verwendung eines stark alkalischen Puffers gelingt es, das Gleichgewicht zur rechten Seite zu verschieben und damit die Reaktion zur Lactatbestimmung heranzuziehen. Die durch DPNH-Zunahme bedingte Extinktionsänderung ist dann ein Maß für die Lactatmenge.

Lösungen:

Arsenpuffer: 0,1 m As_2O_3 , 0,13 m NaOH, pH = 9,6

DPN-Lösung: 20 mg/ml

Hydrazin-Lösung: 65 mg Hydrazinsulfat in 5 ml
Wasser gelöst und mit 2 n NaOH
neutralisiert.

LDH : 1 mg/ml

Testzusammensetzung:

5,0 ml Arsenpuffer
 0,1 ml Hydrazin-Lösung
 0,2 ml DPN-Lösung
 0,05 ml LDH

0,2 ml Extrakt

Berechnung:

Aus den bei den einzelnen Bestimmungen gemessenen Extinktionsdifferenzen wurde der jeweilige Metabolitgehalt nach folgender Gleichung ermittelt:

$$\frac{\Delta E \cdot V_{\text{Küv}} \cdot 10}{3,3 \cdot V_{\text{pip}} \cdot d \cdot G} = \mu \text{ M/g Gewebe bzw. Blut}$$

ΔE	=	Extinktionsdifferenz
$V_{\text{Küv}}$	=	Gesamtvolumen in der Meßküvette
V_{pip}	=	Volumen der in der Meßküvette enthaltende Extraktmenge
G	=	Gewicht der extrahierten Blut- bzw. Gewebsprobe
d	=	Schichtdicke

E r g e b n i s s e

Die Bestimmung der Metabolite sind im Blut der V. portae ferner in der Leber und Niere nach experimentellem Ileus durchgeführt worden. Die Konzentrationsangaben liegen in der Dimension Mikromol/ g. und Nanomol / g. für Blut und für Frischgewicht von Leber und Niere vor.

Nach induziertem Ileus war der klinische Verlauf sehr unterschiedlich und betrug bis zum Exitus 2-5 Tage. Darum ist eine individuelle Betrachtung der Ergebnisse angebracht. Um dennoch eine vergleichende Wertung zu ermöglichen, wurden die Metabolitgehalte des 24 stündlich entnommenen Blutes in den Tabellen (1-6) nach ihrer Entnahmezeit vor dem Exitus (0-5) Tage einander zugeordnet, sodaß die in der Waagrechten nebeneinander stehenden Daten dem klinischen Schweregrad des Ileus besser entsprechen.

Eindeutige Änderungen im Gehalt der untersuchten Metabolite des Blutes sind nur für die Milchsäure (Tab. 1) nachzuweisen. Im Mittel stieg der Lactatgehalt des Pfortaderblutes von 1,08 Mikromol / g. Blut 4 Tage vor Exitus auf 2,62 Mikromol / g.

Blut am Tage des Exitus. Die Differenz ist statistisch gesichert. Bei 9 Hunden wurde auch der Pyruvatgehalt des Pfortaderblutes in Abhängigkeit von der Ileusdauer bestimmt.

(Tab. 2). Bei 6 Tieren konnte ein eindeutiger Anstieg festgestellt werden. Die aus den Ms/BTS- Quotienten der Mittelwerte errechenbaren Red-Ox-Potentiale im Blut (Tab. 6), die nach H U C K E B I E und Mitarbeitern repräsentativ für die intrazellulären Red-Ox-Verhältnisse sein sollen, zeigen im Mittel eine deutliche Negativierung im Verlauf des Ileus, was im Sinne einer zunehmenden Sauerstoffmangelversorgung des Pfortaderquellgebietes zu deuten ist.

Für ATP, ADP, AMP konnte im Pfortaderblut keine Abhängigkeit vom Ileusgrad festgestellt werden (Tab. 3-5). Eine Beeinflussung des Erythrozytenstoffwechsels ist hiernach auszuschließen. In weiteren Untersuchungen wurde zusätzlich zu den Metabolitbestimmungen im Pfortaderblut der Metabolitgehalt in Leber- und Nierengewebe, mit und ohne Ileus, bestimmt. Die Konzentrationen sind in der Dimension Mikromol/g. Frischgewicht aufgeführt (Tab. 7-10). Es ist aus methodischen

Gründen ausgeschlossen, fortlaufende Entnahmen am gleichen Tier vorzunehmen, sodaß ausschließlich Einzelbestimmungen der Gewebskonzentrationen, diese allerdings auf dem klinischen Höhepunkt des Ileus, durchgeführt wurden. Kontrolluntersuchungen liefen mit gleicher Narkose und Präparationstechnik, allerdings ohne induziertem Ileus.

Die Kontrollwerte für Lebergewebe liegen im Mittel für ATP bei 1,79, ADP 0,567 und AMP 0,189 Mikromol / g. Frischgewebe. Die Summe der Adeninnukleotide beträgt somit 2,546 Mikromol / g. Frischgewebe. Die Milchsäurekonzentration ist 2,185. Die Angaben stimmen mit denen von B Ü C H E R in der Rattenleber gemessenen Werten überein.

An Normalwerten werden in der Niere im Mittel für ATP 1,33 ADP 0,745, AMP 0,340 und Milchsäure 1,734 Mikromol / g. Frischgewicht gefunden.

Die Metabolitgehalte von Leber und Nieren sind den Tabellen 7 - 10 zu entnehmen. Im Gefolge der experimentellen Darmunwegsamkeit kommt es zu einem bemerkenswerten Abfall von ATP

mit entsprechendem Anstieg an ADP. In der Leber wird ein Anstieg der Milchsäure auf 2,43 Mikromol / g. Frischgewebe gefunden. Das Ausmaß der Änderungen im Milchsäure- und ATP-Gehalt wird bei Betrachtung der Mittelwerte nicht ausreichend deutlich. Setzt man jedoch die Gehalte dieser Metabolite bei gleichem Tier zueinander in Beziehung, so findet man eine strenge negative Korrelation ($r = -0,8$) zwischen Milchsäure- und ATP-Gehalt. Niedrigen ATP-Werten sind hohe Milchsäurekonzentrationen zugeordnet (Tab. 11). Bei dieser Darstellung geht auch die starke Streuung der Schwere des Ileus bei den einzelnen Versuchstieren hervor.

Die Änderungen der Metabolitkonzentrationen der Niere sind im Vergleich zur Leber gering, zeigen jedoch die gleiche Tendenz. Im Rahmen dieser Untersuchungen sind Befunde von L A N G E und S P E C H T heranzuziehen, die bereits Abnahmen von Glykogen in der Leber und Muskulatur feststellen konnten. Sie fanden zusätzlich einen Anstieg des Blutzuckerspiegels. Diese energetische Mangelsituation lebenswichtiger Organe wird regulativ über eine beschleunigte Glykolyse

mit Anstieg der Milchsäurekonzentration (Tab. 7, 9) zu kompensieren versucht, um eine Bereitstellung von Energie auf anaeroben Wege zu ermöglichen. Eine Energiegewinnung ist auf diesem Wege allerdings nur kurzfristig möglich, wie die Daten zeigen.

D i s k u s s i o n :

Bei der Diskussion der vorgelegten Ergebnisse über Änderungen der Substrat- und Metabolitkonzentrationen nach experimentell erzeugter Unterbrechung der Darmkontinuität sind einige Vorausbemerkungen über die Physiologie des Transportes des Darminhaltes sowie ihrer Regelung erforderlich. Alle mechanischen Prozesse sind bekanntlich energieabhängige Reaktionen und eine Reduktion des Energiepotentials muß zwangsläufig zu Änderungen der Transportvorgänge führen.

Der Transport des Darminhaltes wird durch rhythmische Kontraktionen der Darmmuskulatur gewährleistet. Verschiedene Segmente ändern über die Ringmuskulatur kontinuierlich ihren Tonus, sodaß Spannung und Entspannung miteinander geregelt wechseln und dadurch den Transport des Inhaltes gewährleisten. Das sogenannte Pendeln dient weniger dem Transport als dem Verdauungsprozeß.

Die autonome Darmbewegung kann durch mechanische, chemische und nervale Faktoren gefördert oder gehemmt werden. An chemischen Überträgerstoffen sind das Acetylcholin, welches die

stärksten Effekte auslöst, aber auch das Cholin, das normalerweise in hoher Konzentration im Darm anfällt, zu erwähnen. Unter ihrer Einwirkung wird die Kontraktionsamplitude verstärkt und die Impulsfrequenz wird erhöht. Sympathicusimpulse hemmen dagegen die Kontraktion und damit auch die Überträgerstoffe Adrenalin und Nor-Adrenalin.

Nach W A N G E N S T E E N kommt der Dehnung des Darmes eine besondere Rolle in der Pathophysiologie des Ileus zu. Beim hohen Dünndarmileus ist die Distension relativ gering, da sich der Darm bei offenem Pylorus durch Erbrechen ständig entleert. Eine solche Selbstheilung ist jedoch in tieferen Abschnitten nur noch unvollkommen möglich. Infolgedessen kommt es durch Ansammlung von Flüssigkeit und Gasen zu einer beträchtlichen Dehnung. Die Tonisierung des prästenotischen Abschnittes löst autonom über das Acetylcholin-Cholinsystem eine vermehrte Peristaltik aus. Kann durch die Steigerung der Kontraktionsamplitude der Stop überwunden werden, ist der Ileus beseitigt.

Andere Verhältnisse liegen jedoch dann vor, wenn die Energie nicht ausreichend ist, um kräftige und effektive Kontraktionen

auszulösen, oder wenn, wie beim mechanischen Ileus, das Darmlumen soweit eingeengt ist, daß die Passage unmöglich wird. Nun setzt ein Kreis von Regelmechanismen mit Rückkoppelungseffekten ein, deren Ingangkommen zunächst durchaus sinnvoll ist, aber über die Zeit zu einer totalen Erschöpfung des bereitstehenden Energiepotentials führen muß. Letzteres steht, wie man annehmen muß, in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und - wie wir glauben aufgrund der vorgelegten Ergebnisse - von der Zeitdauer des Ileuszustandes. Damit ist auch die klinische Beobachtung zu erklären, daß eine eindeutige Korrelation in der Prognose vom Alter des Patienten und von der Zeitdauer des Ileuszustandes einerseits und der Mortalität andererseits besteht (W A C H S M U T H).

Unabhängig vom auslösenden Moment wird beim Darmverschluß, der nicht durch eine Peristaltiksteigerung in Selbstheilung übergehen kann, der intraenterale Druck gesteigert. Dabei ist das venöse System stärker betroffen als das arterielle, da dieses durch geringere Wandstärke äußeren Drucken gegenüber widerstandsloser ist als das arterielle. Es kommt

dementsprechend zu einer venösen Abflußbehinderung, konsekutiver Permeabilitätsänderung und damit zu einer Abnahme der Resistenz gegenüber Drucken von außen. Dieser Darmabschnitt muß leichter zerreißen als eine normale Darmwand. Mit steigendem Innendruck ändert sich auch konsekutiv die Zirkulation. Änderungen der Darmwand gehen mit der Höhe des Innendruckes in etwa proportional. Bei ca. 10 cm H₂O sehen S P E R L I N G und Mitarbeiter petechiale Blutungen und bei 20 cm Wassersäule bereits Nekrosen. Bei solchen intraenteralen Drucken ist es zu einer Devitalisierung von Darmabschnitten gekommen. Mit der Dehnung prästenotischer Abschnitte setzt nun ein Regulationssystem ein. Hier greift die W A N G E N S T E E N ' S C H E Konzeption, nämlich durch Sondenbehandlung eine Entlastung und damit Abnahme des intraenteralen Druckes zu erreichen, ein. Durch die Überdehnung und dadurch bedingte Zirkulationsstörung kommt es zunächst zu einer lokalen Hypoxie, deren Ausmaß von der Art des Ileus abhängt. Jede Form von Hypoxie hat im Gefolge eine erhöhte Faserspannung und steigert dadurch den absoluten Sauerstoffverbrauch. Mit der Überdehnung wird eine Versorgung

des prästenotischen Abschnittes ab einem intraenteralen Druck von ca. 40 cm Wassersäule in Frage gestellt. Um doch noch ein Substratangebot zu gewährleisten, muß die Strömungsgeschwindigkeit herabgesetzt werden ; die O_2 Extraktion wird damit größer und diese geht wiederum mit Permeabilitätsänderungen einher, die Flüssigkeitsaustritte zur Folge haben. Hieran beteiligt sich besonders das niedermolekulare Albumin, welches ins interstitielle Gewebe übertritt. Dadurch wird aber die Versorgungsinsuffizienz weiter potenziert, da die Diffusionsstrecken erweitert werden.

Als Beweis für den vorgenannten Mechanismus können die Änderungen der Metabolitkonzentrationen herangezogen werden. Der beobachtete Lactatanstieg im portalen Blut muß auf die lokale Darmschädigung zurückgeführt werden, da in dem für den Erythrozytenstoffwechsel repräsentativen Gehalt des Blutes an ATP, ADP, AMP keine Veränderungen nach Ileus festgestellt werden konnten. Der Lactatanstieg gibt gewissermaßen den Anstoß für die übrigen Effekte. Eine Erhöhung der Milchsäure führt zu einer Stimulation des Nebennierenmarks

(D A R B Y, N A H A S, L I L L E H E Y, H Ö K F E L T, Z I M M E R M A N N) mit Ausschütten von Katecholaminen. Die mit dem Lactatanstieg vergesellschaftete Acidose führt über die Transmineralisation zu einer Freisetzung von Kalium. Eine Zunahme des extrazellulären Kaliums und damit die Verminderung des intra-extrazellulären Gradienten entspricht im Sinne der Deutung des Membranpotentials als reines Kaliumpotential nach der Nernst'schen Gleichung einer Verminderung des Ruhepotentials. Das wiederum bedeutet eine Depolarisation mit Erregbarkeitsminderung. Ferner sollte auch berücksichtigt werden, daß jede Form von Hypoxie zu einer Störung in der Energieversorgung führt und damit der Energiedonator für die Kaliumpumpe, die den Gradienten aufrechterhält, vermindert wird.

Durch Gewebsentnahme konnte ein signifikanter Abfall von ATP gefunden werden. Bereits vorher hatten L A N G E und S P E C H T einen Glykogenabfall der Leber, kombiniert mit einem Blutzuckeranstieg, beobachtet. Die damit gesicherte

Energieverminderung bedeutet in jedem Fall eine Einengung des Leistungsvermögens dieses Organs. Mit der Mangelversorgung der Leber setzen dann weitere katastrophale Folgen für den Gesamtorganismus ein. Zu denken ist insbesondere im Rahmen des Ileus an die Senkung der Entgiftungsfunktion der reticulo-endothelialen Zellen der Leber, die nach H A L P E R N einen hohen Sauerstoffverbrauch haben, sodaß O_2 -Mangel mit Reduktion des Detoxikationspotentials beantwortet wird (H A L P E R N). Nun ist die Barriere zwischen dem enterohepatischem Kreislauf und der allgemeinen Zirkulation durchbrochen, sodaß auch der Einschwemmung von Toxinen kein Widerstand entgegengesetzt werden kann.

Die Senkung des Glykogens sowie die begleitende Blutzuckersteigerung ist eine regulative Anpassung auf den erhöhten Energiebedarf durch den an Ileus geschädigten Gesamtorganismus. Der Steuerungsimpuls hierfür sind sehr wahrscheinlich die Katecholamine, die aus den Grana geschädigter Darmzellen austreten und im portalen Blut erscheinen. In Einzelversuchen konnte eine Erhöhung an Katecholaminen um das 3-4fache

nachgewiesen werden.

Seit G R E E N und C O R I ist bekannt, daß die Phosphorylase in einer aktiven (Phosphorylase a) und einer inaktiven Form (Phosphorylase b) vorliegt. Die Phosphorylase a katalysiert den ersten Schritt im Abbau von Glykogen zu Glukose - 1 - phosphat. Die Geschwindigkeit der Glykogenolyse soll nach C O R I durch eine Aktivierung der Phosphorylase a gesteuert werden. L A M P R E C H T und Mitarbeiter sehen in der Hypoxie ebenfalls eine Aktivierung der Phosphorylase a und stellen den Sauerstoffmangel in den Mittelpunkt der Regulation. Erwähnenswert ist, daß auch Adrenalin oder andere sympathiko-mimetische Amine eine Aktivierung der Phosphorylase a induzieren (E. M A Y E R und N. C. M O R A N, M.E. H E S S und Mitarbeiter). Unter Heranziehung dieser Befunde schließt sich nun der Kreis an Regulationsmechanismen beim Ileus. Mit der Mangeldurchblutung des Darmes durch die Distension des prästenotischen Abschnittes kommt es zunächst zu einer lokalen Hypoxie mit Lactatanstieg. Diese setzt nun am Schädigungsort aus den Grana Katecholmaine frei, die in

die Zirkulation kommen und über eine Aktivierung der Phosphorylase a in der Leber eine beschleunigte Glykolyse in Gang bringen. Der Anstieg der Milchsäure und Abfall des Glykogens ist Folge dieses Mechanismus. Trotz dieser regulatorischen Massnahmen ist in schweren Fällen, d. h. aber beim lang anhaltenden Ileus, die anaerobe Energiegewinnung nicht ausreichend den Energiepool aufzufüllen, so daß das ATP absinken muß.

Zusammenfassung:

In der vorliegenden Arbeit wird über Untersuchungsergebnisse berichtet, die bei insgesamt 38 Hunden nach experimentellem Ileus gewonnen wurden. Da der Grad des Ileus nicht zu standardisieren ist, wird mit statistischen Methoden versucht, Korrelationen zwischen der Schwere der Erkrankung und Substratänderungen zu zeigen.

Es wurden die Änderungen folgender Substrate sowie energiereicher Verbindungen in der V. portae in 24stündlichem Abstand untersucht: ATP, ADP, AMP, MS, BTS. Um ein möglichst vollständiges Bild der Stoffwechselsituation zu erhalten, wurden auf dem Höhepunkt der Erkrankungen noch die energiereichen Verbindungen sowie die Milchsäure im Leber- und Nierengewebe bestimmt.

Deutliche Änderungen der Adeninnucleotide sind im Blut der V. portae nicht nachzuweisen. Jedoch steigt die Milchsäure um ca. 100 % an. In den Organproben aus Leber und Niere ist der Abfall an ATP sowie die Zunahme an ADP und Milchsäure beachtenswert. Eine gute Korrelation mit einem

$r = - 0,8$ besteht zwischen ATP - Abfall und Milchsäure-
-Anstieg.

Auf Grund der vorgelegten Befunde wird der pathogene-
tische Mechanismus des Ileus abgeleitet sowie die Folgen
für den Gesamtorganismus erläutert. Im Mittelpunkt dieser
Erkrankung steht zweifellos die lokale Hypoxie, die eben-
falls eine Folge der Darmdistension ist. Überschreitet die
Mangelversorgung einen bestimmten Grad, so setzt ein
Regelmechanismus haemodynamischer, aber auch metabolischer
Art ein, der Rückwirkung auf nachgeordnete Organsysteme
hat. In diesem Regelkreis sind, zunächst durchaus sinnvoll,
die Transmitter des sympathischen Nervensystems eingereicht,
die über Mobilisierung der Glykogenreserven kurzfristig
Energie bereitstellen. Auf die Dauer ist das Defizit je-
doch nicht zu kompensieren. Der Ileustod wird als Inter-
ferenz verschiedener Noxen haemodynamischer, metabolischer
sowie toxischer Genese aufgefasst.

TAB. 1

LACTAT IM PORTADERBLUT IN μM / gr. BLUT

Hunde

Tage vor Exitus	9	15	16	20	23	26	27	28	30	31	33	34	35	36	37
0	6,99	1,36	0,80	2,21	7,51	2,53	1,39	1,95	3,15	1,65	-	2,21	1,78	1,85	1,34
1	3,91	1,03	2,38	0,82			1,11	2,23		0,94	1,09	1,12	0,81	1,69	1,42
2	2,37		3,26					1,28	1,18		1,26			1,97	0,85
3			2,03	0,76	2,69	1,02		1,40	1,15					1,11	1,29
4								1,11						1,06	

TAB. 2

B T S IM PFORTADERBLUT IN m/gr. BLUT

H u n d e

Tage vor Exitus	16	23	26	28	30	34	35	36	37
0	58,04	193,48	50,13	36,29	147,49	65,6	100,4	33	101,7
1	96,3					27,7	41,3		81,13
2	102,31			80,86	43,18			76,8	
3	56,72	79,11	37,45	54,02				85,8	

TAB. 3

ATP IM PFORTADERBLUT IN nM/gr. BLUT

H u n d e

Tage vor Exitus	9	16	20	23	26	27	28	30	31	32	33	34	35	36	37
0	236	294	272	287	217	303	336	288	365	192	142	288	252	216	215
1	232	271	243			295	285		327	217	197	266	212		283
2	231	326					268	329						247	
3		314	250	275	310		264	344		201				255	238
4							260			222				248	215
5			244							225				258	

TAB. 4

ADP IM PORTADERBLUT IN NM/GR. BLUT

		H u n d e														
Tage vor Exitus		9	16	20	23	26	27	28	30	31	32	33	34	35	36	37
0	23	57	45	57	86	56	50	49	57	42	35	58	67	18	86	
1	32	68	55			57			62	38	46	56	61	47		
2	15	51					36	47						37		
3		47		69	90		29	39		56				47	29	
4			52				69			48				49	39	
5							72							50		

TAB. 6

MITTELWERTE IM PFORTADERBLUT

Tage vor exitus	Lactat $\mu\text{M}/\text{gr.}$	BTs $\text{nM}/\text{gr.}$	ATP $\text{nM}/\text{gr.}$	ADP $\text{nM}/\text{gr.}$	AMP $\text{nM}/\text{gr.}$	E /
0	$2,62 \pm 0,55$ (14)	$87,37 \pm 18,09$ (9)	$263 \pm 14,7$ (15)	$49,7 \pm 4,1$ (15)	$29,6 \pm 2,5$ (15)	-249,3
1	$1,55 \pm 0,25$ (12)	$61,6 \pm 16,19$ (4)	$257 \pm 12,1$ (11)	$52,2 \pm 3,6$ (10)	$32,3 \pm 3,1$ (10)	-247,0
2	$1,74 \pm 0,29$ (7)	$75,78 \pm 12,21$ (4)	$280 \pm 20,2$ (5)	$37,2 \pm 6,2$ (5)	$32,0 \pm 3$ (5)	-245,8
3	$1,43 \pm 0,21$ (8)	$63,24 \pm 8,74$ (5)	$272 \pm 14,6$ (9)	$50,7 \pm 7,3$ (8)	$31,0 \pm 5,3$ (8)	-245,6
4	$1,08$ (2)		$236 \pm 10,6$ (4)	$51 \pm 4,9$ (5)	$31,8 \pm 3,5$ (5)	

TAB. 7

ILIEUS : METABOLITGEHALT IN DER LEBER (n M/gr.)

	16	23	26	30	36	37	38	39	X
ATP	0,222	0,267	1,476	0,672	2,025	1,672	1,480	1,900	1,214±0,255
ADP	0,854	0,689	1,184	0,803	0,700	0,528	0,819	0,602	0,772 ± 0,071
AMP	0,155	0,205	0,380	0,354	0,278	0,160	-	-	0,255 ± 0,039
MS _{μM/gr}	3,150	5,626	1,359	2,828	0,947	2,695	1,210	1,618	2,429 ± 0,542

TAB. 8

NORMAL : METABOLITGEHALT IN DER LEBER (nm/g)

	C	D	E	F	G	H	X
ATP	1,450	1,245	1,770	2,360	1,870	2,08	1,791 ± 0,166
ADP	0,404	0,332	0,367	0,836	0,895		0,5668 ± 0,1228
AMP	0,178	0,165	0,207	0,226	0,169		0,18900 ± 0,01182
MS _{nm/g}	2,400	1,994	2,08	1,982	2,470		2,185 ± 0,1039

ILEUS : METABOLITGEHALT IN DER NIERE (n M/ gr.)

	36	37	38	39	X
ATP	1,165	1,515	1,173	1,494	1,336 ± 0,097
ADP	0,890	0,660	0,342	0,426	0,5795 ± 0,123
AMP	0,403	0,320	-	-	0,361
mgm/g	1,65	1,43	1,10	1,615	2,633 ± 0,52
ATP	1,31	2,295	3,43	3,50	
ADP					

NORMAL:

METABOLITGEHALT DER NIERE (nm/g)

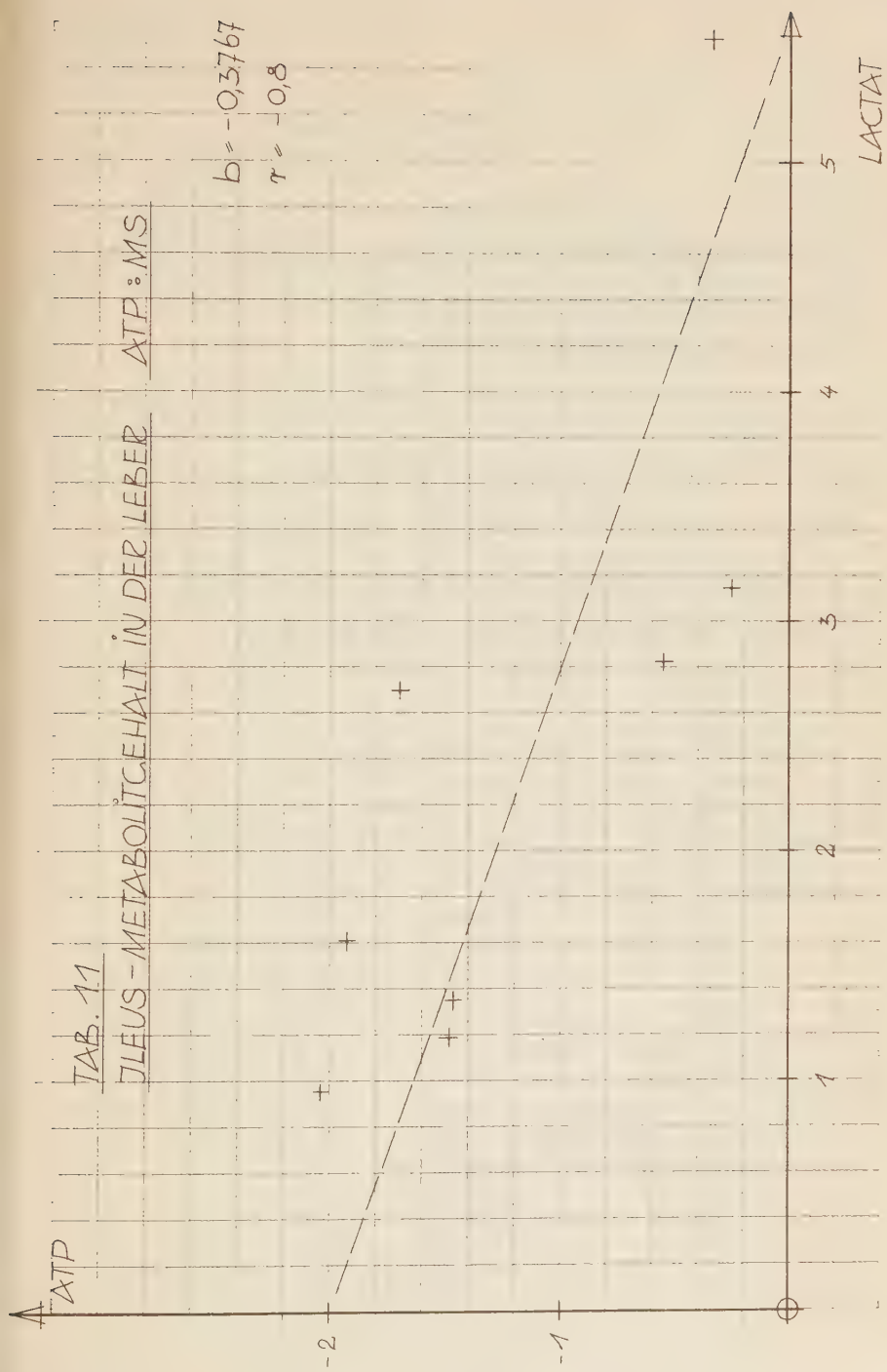
	C	D	E	F	G	H	V
ATP	1,47	1,14	1,39	1,598	0,935	1,465	$1,331 \pm 0,10$
ADP	0,818	0,763	0,652	0,606	0,888		$0,7454 \pm 0,0519$
AMP	0,258	0,325	0,395	0,328	0,395		$0,3402 \pm 0,0256$
MgM/g	1,172	1,267	1,49	2,420	2,320		$1,7338 \pm 0,26528$
$\frac{\text{ATP}}{\text{ADP}}$	1,796	1,495	2,132	2,670	1,053		

TAB. 11

GLEICHUNG - METABOLITGEHALT IN DER LEBER

ATP : MS

$b = -0,3767$
 $r = -0,8$



Herrn Professor Dr. W. W a c h s m u t h danke ich für
die Bereitstellung des Arbeitsmaterials sowie für die
Übernahme des Korreferates.

Herrn Professor Dr. Th. H o c k e r t s danke ich für
die freundliche Überlassung des Themas und für seine
Förderung bei der Durchführung dieser Arbeit

Herrn Dr. S. N ä g l e danke ich für die Anleitung
im Labor.

Literaturverzeichnis

- Alberti, V. : Beitrag zur Kenntnis der Pathologie
des experimentellen akuten Darmver-
schlusses, Policlinico(sez.chir.)
Roma 48, 357 (1941)
- Biebl, M. u.
Nicolai, M. : Die Autointoxikation durch die Phenol
Indol-Körper, Dtsch. Zschr. Chir.
218, 135 (1929)
- Born, G.V.R. : 4. Freiburger Colloquium über
Grundlagen, Ergebnisse und Probleme
von Kreislaufmessungen 57-68 (1963)
- Bottin, J. : Experimentelle Untersuchungen über
den hohen Dünndarmverschluß beim
Hund. Zschr. exper. Med. 104, 243
(1938). Die entferntere Todesursache
beim hohen Dünndarmverschluß ist ei-
ne Vergiftung, die unmittelbare die
Demineralisation. J.belge gastro-
-enterol 6, 557 (1938)
- Bücher, Th.
u. Hohorst, H.J.
u. Kreutz, F.H. : Biochem. Zschr. 332, 18-46 (1959)
- Darby, T.D. : Ann. N.Y.Acad. Sci. 92, 674 (1961)
u. Aldinger, E.E., Thrower, W.B. u.
S.H. Westbrook Fed. Proc. 19, 103
(1960)

- Enderlen u. Hotz : Darminnervation Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 23
Über die Resorption bei Ileus und Peritonitis, Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. Jena 23, 755 (1911)
- Green, A.A. u.
Cori, G.T. : J. biol. Chemistry 151, 21 (1943)
- Halpern, B. : Immunität u. reticuloendotheliales System aus Triangel Band VI Nr. 5
174, 180 (Juni 1964)
- Hartwell u. Houguet : Handbuch der Inneren Medizin III. Band 2. Teil Springer-Verlag 1953
Seite 149
- Hess, M. E. u.
Haugaard, N. : J. Pharmacol. exp. Therapeut, 122
169 (1958)
- Hockerts, Th. u.
Lamprecht, W. : Die Medizin. 8, 289 (1957)
- Hökfelt, B. : in Schock, Pathogenese und Therapie
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962
- Huckebie, W.E. : Panel of the postgraduate Assembly in Anesthesiologie N.J. , 6-9, 12 (1961) ders.: J. Clin. Invest 37, 264 (1958)

- Lamprecht, W. u.
Klarwein : Hoppe Seyler's Zschr. 328, 41 (1962)
- Lange, H. u. Specht : Handbuch der Inneren Medizin, 4.
Aufl. III. Band, 2. Teil, 150,
Springer-Verlag 1952
- Lange, H. : Ursachen der Asthenie bei experi-
mentell erzeugtem Ileus, Münch.med.
Wschr. 1925, II, 1144
- Lillehey, R.C. u.
Lean Mc, L. Y. : Ann. Surg. 148, 513 (1958)
Arch. Surg. 78, 464 (1959)
- Mayer, S.E. u.
Moran, N.C. : J. Pharmacol. exper. Therapeut.
129, 217 (1960)
- Nahas, G.G. u.
Ligou, J.C. u.
Mehlmann, B. : An. J. Physiol. 198, 60 (1960)
- Reifferscheid, M. : Zur Pathophysiologie des Darmver-
schlusses Zbl. Chir. 77, 337 (1952)
Tierexperimentelle Beiträge zur
Pathophysiologie des Darmverschlusses
Habilitationsschrift, Bonn 1952
Die heutige Kenntnis der Ileuspathol
Brunś Beitr. clin. Chir. 189, 371
(1954)
- Sperling : Handbuch der Inneren Medizin 4.Aufl.
III. Band, 2. Teil, 150 Springer-Verl
1952

Wachsmuth, W. : aus Langenbeck's Archiv f. klin.
Chir. Band 308 (1964)
Sitzungsbericht der 81. Tagung der
Deutschen Gesellschaft f. Chirurgie

Wangensteen, O.H. : Acute intestinal obstruction
West, J. Surg. 40, 1 (1932)

Wangensteen, O.H. u.
Paine, J.R. : Behandlung des akuten Darmver-
schlusses durch Absaugen mittels
Duodenalsonde
J. Amer. med. Assoc. 101, 1532
(1933)

Wollheim, E. : Cardiologia 20, 327 (1952)

Zimmermann, W.E. : Wissen u. Praxis. Neuere Erkennt-
nisse in der Behandlung von Schock
u. Verbrennung
Heft 32 (Juni 1963)

LEBENS LAUF

Am 9. 11. 1938 wurde ich als Tochter des Advokaturskonzipienten Dr. Karl Neubauer und dessen Ehefrau Elfriede, geb. Markel in Joslowitz/Südmähren geboren. Von September 1944 bis zur Flucht Anfang 1945 besuchte ich die Volksschule in Joslowitz, später in Laa/Österreich und Gottsdorf/Bayern. 1949 trat ich in das Realgymnasium Passau - Niedernburg ein und legte im Juli 1958 die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1958/59 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität Würzburg, wo ich im Oktober 1959 das Vorphysikum und im Juli 1961 das Physikum bestand. Anschließend studierte ich 2 Semester an der Universität Wien. Die restlichen klinischen Semester immatrikulierte ich an der Universität Würzburg und legte im Dezember 1964 das Staatsexamen ab. Zur Zeit bin ich als Medizinalassistentin in der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Isidotte Neubauer

BöhlerDRUCK

Würzburg